

(10) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Gebrauchsmusterschrift**
(10) DE 200 16 125 U 1

(61) Int. Cl. 7;
A 61 K 31/01

DE 200 16 125 U 1

- (73) Inhaber:
Phyt-Immun GmbH, 66424 Homburg, DE
- (74) Vertreter:
Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, 81679
München

- (54) Nasensalbe auf Basis von Vaselin mit Gerbstoffen
(57) Nasensalbe zur Prophylaxe von inhalationsallergischen Reaktionen umfassend mindestens ein Gemisch aus gesättigten Kohlenwasserstoffen und mindestens einen Gerbstoff.

DE 200 16 125 U 1

18.09.00

- 1 -

Phyt-Immun GmbH

18. September 2000
P34629GBM RI/peh

5

Nasensalbe auf Basis von Vaseline mit Gerbstoffen

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Nasensalbe umfassend bei
10 Raumtemperatur gelartige Gemische überwiegend gesättigter Kohlenwasserstoffe sowie mindestens einen Gerbstoff, sowie deren Verwendung zur Prophylaxe von inhalationsallergischen Reaktionen, insbesondere der atopischen Rhinitis in der Erscheinungsform "Heuschnupfen". In einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt die erfindungsgemäße Nasensalbe noch mindestens einen für Salben
15 geeigneten pflegenden Zusatzstoff.

In den westlichen Industriezivilisationen sind Inhalationsallergien mittlerweile stark verbreitet, wobei die Tendenz weiterhin ansteigt. Besonders sind es dabei die durch Pollen, Pilzsporen, verschiedene Stäube (z.B. von Holz, Mehl oder
20 Hausstaub), chemische oder tierische (Federn, Haare) Reizstoffe inhalativ ausgelösten Formen der atopischen Rhinitis, die mit ihren Begleiterscheinungen das Befinden des Patienten bis zur Arbeitsunfähigkeit beeinträchtigen kann.

Das quälende Jucken von Nase, Pharynx, Rachendach und Augen, dem
25 Tränenfluß, Niesen und wäßrige Sekretion aus der Nase folgen, ist häufig begleitet von Kopfschmerz, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, Depressionen und Schlaflosigkeit. Im weiteren Verlauf können sich Hustenanfälle und asthmatisches Keuchen entwickeln.

30 Als saisonale, durch Pollen von Bäumen, Sträuchern, Gräsern sowie Wild- oder Zierpflanzen ausgelöste Reaktion steht unter den atopischen Rhinitiden der sogenannte "Heuschnupfen" an erster Stelle:

DE 200 16 125 U1

Die meisten der bislang angewendeten therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen zur Kontrolle oder Ausschaltung inhalationsallergischer Reaktionen weisen mehr oder weniger schwerwiegende Nachteile in Bezug auf Kosten,

- 5 Effizienz, gesundheitliche Nebenwirkungen und Anwendungskomfort auf.

So sind Kuren, in denen Patienten in pollenarme Gebiete, wie Hochgebirge oder vegetationsarme Inseln während der Pollensaison für mehrere Wochen aus dem Expositionsgebiet entfernt werden oder aber ein Wohnungs- oder Berufswechsel

- 10 zur Vermeidung einer Exposition für zahlreiche Patienten nur schwer zu verkraften.

Durch diese Karenz versucht man eine weitgehende Entfernung der krankheitsauslösenden Allergene aus der Umgebung des Kranken zu erreichen.

15

Die vollständige Entfernung inhalativer Allergene ist nicht möglich. Es gibt lediglich die Chance, die Kontaktflächen zum Allergen, also die Schleimhaut als Reaktionsort auszuschalten. Dies wird als Teilkarenz beschrieben.

- 20 Der Einbau von Allergen-Filters in Belüftungs- und Klimaanlagen von Wohnungen, Arbeitsstätten und Autos kann nur die Exposition in diesen speziell geschützten Bereichen verhindern und ist ebenfalls mit nicht vernachlässigbaren Kosten verbunden.

- 25 Das Tragen eines Atemfilters über Mund und Nase ist kostengünstig und wirksam, aber unbequem.

- 30 Die Desensibilisierung (Hyposensibilisierung, Immunisierung) erfordert aufwendige Tests für die Wahl eines wirksamen Antigen-Extrakts. Ob eine klinische Besserung durch die Behandlung eintritt, ist dennoch nicht sicher vorhersagbar. Dieses Verfahren ist außerdem nicht frei von der Gefahr

18.09.00

- 3 -

gesundheitlich bedenklicher Begleiterscheinungen, wie zum Beispiel asthmatoide und urtikarielle Beschwerden. Ferner erfordern die Desensibilisierungsbehandlungen einen verhältnismäßig großen Kosten- und Zeitaufwand.

5

Die symptomatische Behandlung der allergischen Reaktion mit oralen Antihistaminika zur Schleimhautabschwellung ist bei vielen dieser Präparate mit dem Risiko einer sedierenden Wirkung behaftet, die sich auf das Wohlbefinden und die Reaktionsfähigkeit des Patienten negativ auswirkt. Es treten weiterhin 10 nicht selten Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Mundtrockenheit und Konzentrationsstörungen auf.

Ferner ist auch die Anwendung von Sympatikomimetika, Präparate auf Cromoglicinsäure-Basis und von Glukokortikoiden wegen zahlreicher 15 Nebenwirkungen und/oder hoher Kosten mit Nachteilen behaftet.

Bezüglich einer detaillierten Darstellung zu diesem Stand der Technik wird auf die DE-C 41 17 887 verwiesen. Diese bezieht sich auf die Verwendung von pharmazeutisch/kosmetisch als Vaseline definierten gesättigten 20 Kohlenwasserstoffen als Nasensalbe zur Prophylaxe von inhalationsallergischen Reaktionen, insbesondere vom Typ „Heuschnupfen“, wobei dort ein Vaseline mit folgenden Eigenschaften verwendet wurde:

- Erstarrungspunkt nach DIN 51 556: 49 bis 52 °C;
- Viskosität nach DIN 51 562: 6 mm²/s (100 °C);
- Konuspenetration nach DIN 51 580: 150 bis 170;
- mittlere Kettenlänge der Kohlenwasserstoffe des Vaselins: 26 ± 1 C-Atome;
- C-Zahlbereich der Kohlenwasserstoffe: C₁₅ bis C₆₀.

30

DE 200 16 125 U1

16.09.00

- 4 -

Ferner betrifft die deutsche Gebrauchsmusteranmeldung DE 200 09 841.1 eine Nasensalbe zur Prophylaxe von inhalationsallergischen Reaktionen umfassend mindestens ein Gemisch aus gesättigten Kohlenwasserstoffen mit einer Viskosität nach DIN 51 562 von > 6 mm²/s (100°C), wobei diese Nasensalbe zusätzlich 5 mindestens einen pflegenden Zusatzstoff, wie darin definiert, umfassen kann.

In Anbetracht dieses Standes der Technik lag der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine weiter verbesserte Nasensalbe zur wirkungssicheren Prophylaxe von inhalationsallergischen Reaktionen auf der Basis eines weiter 10 verbesserten Vaselins bereitzustellen. Diese Nasensalbe sollte wiederum für den Patienten keine gesundheitlichen Risiken beinhalten, ein breites Wirkungsspektrum gegen verschiedene Allergene der Atemluft aufweisen, angenehm anzuwenden sein und schließlich nur geringe Behandlungskosten verursachen.

15

Diese und weitere Aufgaben werden durch die Nasensalbe gemäß Patentanspruch 1 gelöst, nämlich durch eine Nasensalbe zur Prophylaxe von inhalationsallergischen Reaktionen umfassend mindestens ein Gemisch aus gesättigten Kohlenwasserstoffen und mindestens einen Gerbstoff.

20

Bezüglich des erfundungsgemäß verwendbaren Kohlenwasserstoffgemisches bzw. Vaselins existieren keinerlei Beschränkungen, solange dieses den Reinheitsanforderungen der pharmazeutisch/kosmetisch verwendbaren Qualität gemäß Reinheitsvorschrift DAB entspricht und die erfundungsgemäß 25 erforderlichen Parameter bezüglich der üblichen Eigenschaften aufweist.

Vorzugsweise werden das in der DE-C 41 17 887 beschriebene Vaseline mit folgenden Eigenschaften eingesetzt:

30

Erstarrungspunkt nach DIN 51 556: 49 bis 52 °C;

DE 200 16 125 U1

- Viskosität nach DIN 51 562: 6 mm²/s (100 °C);
 - Konuspenetration nach DIN 51 580: 150 bis 170;
 - mittlere Kettenlänge der Kohlenwasserstoffe des Vaselins: 26 ± 1 C-Atome;
- 5 - C-Zahlbereich der Kohlenwasserstoffe: C₁₅ bis C₆₀.

Weiter bevorzugt wird das in der DE 200 09 841.1 beschriebene Vaseline verwendet, das ein Gemisch aus gesättigten Kohlenwasserstoffen mit einer Viskosität nach DIN 51 562 von > 6 mm²/s (100°C) darstellt. Das
10 erfindungsgemäß besonders bevorzugt verwendete Vaseline weist somit eine Viskosität bei 100 °C nach DIN 51 562 von > 6 mm²/s, vorzugsweise > 8 mm²/s und insbesondere eine Viskosität von 8,5 bis 15 mm²/s auf.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird ein Vaseline verwendet, daß
15 mindestens eine der folgenden Eigenschaften (a) bis (e) aufweist:

- (a) Erstarrungspunkt (DIN 51 556) 47 bis 56 °C
- (b) Konuspenetration nach DIN 51 580 von 155 bis 185;
- (c) maximal 5 Gew.-% der gesättigten Kohlenwasserstoffe haben eine
20 Kettenlänge von ≤ 25 ± 2;
- (d) C-Zahlbereich der gesättigten Kohlenwasserstoffe (Bestimmung mittels GC): umfaßt C₁₉ bis C₅₂, jeweils ± 2;
und
- (e) Zahlenmittel des Molekulargewichts: > 400, vorzugsweise > 480
25 und insbesondere > 500 g/mol.

Als Gerbstoffe können im Rahmen der vorliegenden Erfindung sowohl technische Gerbstoffe, wie z.B. solche, die aus Rinden und Hölzern, Blättern, Früchten und Gallen gewonnen werden, als auch therapeutische, mineralische und synthetisch
30 hergestellte Gerbstoffe eingesetzt werden. Im einzelnen sind zu nennen:

18.09.00

- 6 -

Nutzpflanzen (Technische Gerbstoffe)

Rinden und Hölzer:

- 5 *Quercus robur* L. (Fagaceae)
 Quercus petraea (Matt.) Liebl.
 Quercus cerris L.
 Quercus coccifera L.
 Picea abies (L.) Karst. (Pinaceae)
- 10 *Tsuga canadensis* (L.) Carr. (Pinaceae)
 Larix decidua Mill. (Pinaceae)
 Betula pendula Roth (Betulaceae)
 Alnus glutinosa (L.) (Salicaceae)
 Castanea sativa Mill. (Fagaceae)
- 15 *Castanea dentata* Borkh.
 Acacia mearnsii De Wild. (Mimosaceae)
 Acacia catechu Willd.
 Acaica dealbata Link
 Eucalyptus wandoo Blakley (Myrtaceae)
- 20 *Eucalyptus occidentalis* Endl.
 Rhizophora mucronata Lam. (Rhizophoraceae)
 Rhizophora mangle L.
 Ceriops candolleana Arn. (Rhizophoraceae)
 Bruguiera gymnorhiza Lam. (Rhizophoraceae)
- 25 *Carapa moluccensis* Lam. (Meliaceae)
 Sonneratia caseolaris Druce (Sonneratiaceae)
 Avicennia tomentosa Jacq. (Verbenaceae)
 Schinopsis quebracho-colorado Barkl. et T. Mey. (Anacardiaceae)
 Schinopsis balanese Engl.
- 30 *Aspidosperma quebacho-blanco* Schlechtend. (Apocynaceae)

DE 200 16 125 U1

18.09.00

- 7 -

Blätter:

- Rhus coriaria L. (Anacardiaceae)
Rhus glabra L.
5 Cotinus coggygia Scop. (Anacardiaceae)
Coriaria myrtifolia L.
Uncaria gambir (Hunter) Roxb. (Rubiaceae)

Früchte:

- 10 Caesalpina coriaria (Jacq.) Willd. (Caesalpiniaceae)
Kigelia africana (Lam.) Benth. (Bignoniaceae)
Terminalia chebula Retz. (Combretaceae)
Areca catechu L. (Arecaceae)

15

Gallen:

- Quercus robur L. (Fagaceae)
Quercus petraea (Matt.) Liebl. (Fagaceae)
20 Quercus infectoria Oliver (Fagaceae)
Pistacea spec. (Anacardiaceae)

Gerbstoffe (Tannine) aus Gallen und Albumin

25 Heilpflanzen (therapeutisch verwendete Gerbstoffe)

- Acacia catechu (L.f.) Willd. [Mimosaceae]
Acacia suma Kurz [Mimosaceae]
Agrimonia eupatoria L. [Rosaceae]
30 Alchemilla xanthochlora Roth. [Rosaceae]
Camellia sinensis (L.) O. Kuntze [Theaceae]
Crataegus monogyna, laevigata, azarolus, pentagyna, nigra [Rosaceae]
Fragaria vesca L [Rosaceae]

DE 200 16 125 U1

18.09.00

- 8 -

- Hamamelis virginiana L.. [Hamamelidaceae]
Juglans regia L [Juglandaceae]
Krameria lappacea (Dombey) Burdet et Simpson
Potentilla anserina L. [Rosaceae]
5 Potentilla erecta (L.) Raeusch. [Rosaceae]
Pterocarpus marsupium Roxb. [Fabaceae]
Quercus infectoria Olivier [Fagaceae]
Quercus pubescens Willd. [Fagaceae]
Quercus robur L. [Fagaceae]
10 Rhus chinensis Mill. [Anacardiaceae]
Rubus fruticosus L [Rosaceae]
Vaccinium myrtillus L. [Ericaceae]
Depside (esterartig verknüpfte Phenolcarbonsäuren)
Rosmarinus officinalis L. [Lamiaceae]
15 Melissa officinalis L.
Origanum vulgaris L.
Sanicula europaea L. [Apiaceae]
Lhospermum officinale L. [Boraginaceae]
Rheum palmatum
20 Rheum officinale

mineralische Gerbstoffe:

Alaunsalze, wie z.B. Kalium-, Ammonium- oder Chromalaun

25

organische synthetische Gerbstoffe:

Kondensationsprodukte aus Phenolsulfonsäure, Kresolsulfonsäure, Harnstoff und Formaldehyd

30

Die Gerbstoffe werden insbesondere in Form von wässrigen Extrakten eingesetzt.
Bei dieser Ausführungsform wird der Gerbstoffextrakt zusammen mit einem

DE 200 16 125 U1

18.09.00

- 9 -

Emulgator, wie z.B. einem Lecithin, mit dem Vaseline vermischt. Darüberhinaus ist es auch möglich, den Gerbstoff in Form einer Suspension oder Emulsion (ohne Emulgator) mit dem Vaseline vermischt einzusetzen. Ferner ist eine Einarbeitung des Gerbstoffs in Pulverform in das Vaseline möglich.

5

Der Anteil des eingesetzten Gerbstoffs beträgt im allgemeinen 10 Gew.-% oder weniger, vorzugsweise 5 Gew.-% oder weniger und insbesondere 1 bis 2 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen Nasensalbe.

10 Darüberhinaus kann die erfindungsgemäße Nasensalbe Proteine, wie z.B. Albumine, umfassen.

Ferner kann die erfindungsgemäße Nasensalbe pflegende Zusatzstoffe umfassen. Als für Salben pflegende Zusatzstoffe können alle für diesen Zweck bekannten
15 Zusatzstoffe eingesetzt werden, wobei es sich vorzugsweise um Silikone, Panthenol, Lanolin, Lecithin, Dexpanthenol, Provitamin B5, Pantotheninsäure, Panthenylethylether, Panthenyl-ethylether-acetat, Panthenyltriacetat, Allantoin, pflanzliche (Algen, Flechten) Öle, wie z.B. Mandelöl, Weizenkeimöl, Avocadoöl, Wachse, wie z.B. Paraffine, Extrakte, vorzugsweise CO₂-Extrakte, wie z.B.
20 Kamille, Sanddorn und Calendula handelt.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Nasensalbe werden die Bestandteile nach für den Fachmann bekannten Methoden miteinander vermischt.

25 Das Auftragen der erfindungsgemäßen Nasensalbe kann mit dem Finger oder mit einer Applikationshilfe erfolgen. Für die Schutzwirkung gegen inhalationsallergische Reaktionen ist aber der Ort des Auftrags in der Nase wesentlich. Damit eine sichere Prophylaxe erreicht wird, muß gewährleistet sein, daß im Bereich der beiden Nasenklappen die Naseninnenwände mit der
30 Nasensalbe bedeckt sind.

DE 200 16 125 U1

18.09.00

- 10 -

Wird die erfindungsgemäße Nasensalbe nur am unteren Ende des Nasenvorhofs im Bereich der äußeren Nasenlöcher aufgetragen, so kann die inhalationsallergische Reaktion nicht ausgeschlossen werden. Bei richtiger Anwendung ist es jedoch mit Hilfe der erfindungsgemäßen Nasensalbe möglich,
5 eine Teilkarenz für inhalative Allergene zu erreichen. Da die erfindungsgemäße Nasensalbe aufgrund ihrer besonderen physikalischen Eigenschaften nicht in die Nasenschleimhäute eindringen kann und nicht resorbiert wird, sondern sich als Schutzfilm auflegt, entsteht eine mechanische Barriere, für die mit dem Atemstrom aufgenommenen und transportierten Allergenträger. Dadurch kann die
10 allergische Reaktion weitestgehend verhindert werden.

Ein wesentlicher Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß allergische Reaktionen ausbleiben, ohne daß der Stoffwechsel des Patienten durch systemische Wirkstoffe belastet werden muß. Die Hauptbestandteile der
15 Nasensalbe, die erwähnten gesättigten Kohlenwasserstoffe verhalten sich inert und werden nicht resorbiert. Damit ist die erfindungsgemäße Nasensalbe risikolos einsetzbar. Darüber hinaus kommt es auch nicht zu einem Nachlassen der Wirkung durch Gewöhnung des Patienten-Organismus. Die Geruchs- und die damit gekoppelte Geschmacksempfindungsfähigkeit bleiben unbeeinträchtigt.

20

Als weitere Vorteile der erfindungsgemäßen Nasensalbe sind zu nennen:

- vergleichsweise geringe Kosten;
- Patient kann die vorbeugende Behandlung selbst durchführen;
- 25 - die Applikation der erfindungsgemäßen Nasensalbe mit Zusatz hat gleichzeitig eine pflegende Wirkung.

Darüber hinaus ist die erfindungsgemäße Nasensalbe nicht nur in der Lage, die Schwellung, Sekretabsonderung und den Juckreiz im Naseninneren bei Allergen-
30 Exposition zu verhindern, sondern auch die Reizreaktionen im Augen- und im Halsbereich auszuschalten.

DE 20016125 U1

18.09.00

- 11 -

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung mindestens eines pharmazeutisch/kosmetisch als Vaseline definierten Gemisches aus gesättigten Kohlenwasserstoffen, wie hierin definiert, in bzw. als Nasensalbe(n) zur 5 Prophylaxe von inhalationsallergischen Reaktionen, wobei insbesondere die atopische Rhinitis vom Typ „Heuschnupfen“ positiv beeinflußt werden kann.

Abschließend sei noch erwähnt, daß aufgrund der hohen Effizienz der erfindungsgemäßen Nasensalbe bzw. der erfindungsgemäßen Verwendung eine 10 lang anhaltende, zuverlässige Schutzwirkung erreicht wird, obwohl man mit sehr kleinen Eintragsmengen auskommt. Mit Mengen von wenigen Milligramm, die vor den Nasenklappen verstrichen werden, kann selbst bei starkem Pollenflug über mehrere Stunden hinweg Beschwerdefreiheit erzielt werden, ohne daß ein erneutes Auftragen der erfindungsgemäßen Nasensalbe notwendig wäre.

DE 200 16 125 U1

18.09.00

- 1 -

Phyt-Immun GmbH

18. September 2000
P34629GBM RI/peh

5

Schutzansprüche

1. Nasensalbe zur Prophylaxe von inhalationsallergischen Reaktionen
10 umfassend mindestens ein Gemisch aus gesättigten Kohlenwasserstoffen und mindestens einen Gerbstoff.
2. Nasensalbe nach Anspruch 1, wobei das mindestens eine Gemisch aus gesättigten Kohlenwasserstoffen eine Viskosität nach DIN 51 562 von
15 $> 6 \text{ mm}^2/\text{s}$ (100 °C) besitzt.
3. Nasensalbe nach Anspruch 1 oder 2, wobei das mindestens eine Gemisch aus gesättigten Kohlenwasserstoffen weniger als 20 Gew.-% lineare gesättigte Kohlenwasserstoffe (n-Paraffine) aufweist.
20
4. Nasensalbe nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das mindestens eine Gemisch aus gesättigten Kohlenwasserstoffen mindestens eine der folgenden Eigenschaften aufweist:
25
 - (a) Erstarrungspunkt (ISO 2207) 47 bis 56 °C
 - (b) Konuspenetration nach DIN 51 580 von 155 bis 185;
 - (c) maximal 5 Gew.-% der gesättigten Kohlenwasserstoffe haben eine Kettenlänge von $\leq 25 \pm 2$;
 - (d) C-Zahlbereich der gesättigten Kohlenwasserstoffe (Bestimmung mittels GC): umfaßt C₁₉ bis C₅₂, jeweils ± 2 ;
30 und

DE 200 16 125 U1

18.09.00

- 2 -

(e) Zahlenmittel des Molekulargewichts: > 400, vorzugsweise > 480 und insbesondere > 500 g/mol.

5. Nasensalbe nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der mindestens eine Gerbstoff ausgewählt wird unter:
Gerbstoffen aus Rinden und Hölzern, Blättern, Früchten, Gallen und Heilpflanzen; synthetischen Gerbstoffen und mineralischen Gerbstoffen.
- 10 6. Nasensalbe nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die zusätzlich mindestens einen pflegenden Zusatzstoff enthält.
- 15 7. Nasensalbe nach Anspruch 5, wobei der pflegende Zusatzstoff ausgewählt wird unter Silikonen, Panthenol, Lanolin, Lecithin, Dexpanthenol, Provitamin B5, Pantothenensäure, Panthenylethylether, Panthenylethylether-acetat, Panthenyltriacetat, Allantoin, Mandelöl, Weizenkeimöl, Avocadoöl, Paraffinen und CO₂-Extrakten von Kamille, Sanddorn oder Calendula, sowie Gemischen aus zwei oder mehr davon.
- 20 8. Nasensalbe nach einem der Ansprüche 1 bis 7, die ferner mindestens ein Protein enthält.

DE 200 16 125 U1